Medizinische Klinik des Kantonsspitals Luzern
Prof. F. Nager, Prof. B. Truniger

Arbeit unter Leitung von Prof. F. Nager

IST DIE RENAISSANCE VON AMIODARONE (CORDARONE) BERECHTIGT?

Prüfung der antiarrhythmischen Wirkung durch
Langzeit-(24-h-)Elektrokardiographie

INAUGURALDISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

vorgelegt von

KATHARINA HENNEBERGER

von Guggisberg (Bern)

Genehmigt auf Antrag von Prof. P. Frick

Zürich 1981

1982

Hallwag AG Bern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507201_0070

Medizinische Klinik des Kantonsspitals Luzern
Prof. F. Nager, Prof. B. Truniger

Arbeit unter Leitung von Prof. F. Nager

IST DIE RENAISSANCE VON AMIODARONE (CORDARONE) BERECHTIGT?

Prüfung der antiarrhythmischen Wirkung durch
Langzeit-(24-h-)Elektrokardiographie

INAUGURALDISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

vorgelegt von

KATHARINA HENNEBERGER

von Guggisberg (Bern)

Genehmigt auf Antrag von Prof. P. Frick

Zürich 1981

Hallwag AG Bern

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 70, 2298–2304 (1981)

Ist die Renaissance von Amiodarone (Cordarone) berechtigt? Prüfung der antiarrhythmischen Wirkung durch Langzeit-(24-h-) Elektrokardiographie*

K. Henneberger

Is the Renaissance of Amiodarone (Cordarone) justified?

Summary

The antiarrhythmic effect of amiodarone, Ro 11–1781 (a new calcium-antagonist) and placebo was compared in a single blind study using 24 h electrocardiography (Holter) in patients with complex ventricular extrasystoles (11 patients) and supraventricular extrasystoles (7 patients).

With amiodarone the reduction in the frequency of complex ventricular extrasystoles was more than 75 % in 6 patients. This result was in contrast to the treatment with placebo and the calcium-antagonist which did not cause a frequency reduction beyond the possibility of spontaneous variability.

In patients with supraventricular extrasystoles a frequency reduction of more than 75 % during the treatment with amiodarone was achieved in 5 of the 7 patients.

Apart from corneal deposits side effects with amiodarone were few and minor. Especially there was no thyroidal dysfunction.

Zusammenfassung

Es wurde die antiarrhythmische Wirkung von Amiodarone bei komplexen ventrikulären Extrasystolen (VES) sowie bei supraventrikulären Extrasystolen (SVES) in einer einfachen Blindstudie im Vergleich mit Plazebo und dem Kalziumantagonisten Ro 11–1781 geprüft. Die Studie umfasst elf Patienten mit VES (Lown-Grad III bis V) und sieben Patienten mit SVES. Sie erstreckt sich über zwei Monate mit drei Therapiephasen: Phase I (Kalziumantagonist, zehn Tage), Phase II (Plazebo, fünf Tage), Phase III (Amiodarone, etwa sechs Wochen, bei initialer Sättigung während zehn Tagen mit 3 × 200 mg, später Erhaltungsdosis von 1 × 200 mg täglich).

Es wurden mit einem Dyna-Gram-Scanner je acht Holter-Langzeit-EKG über je 24 Stunden registriert. Die Auswertung erfolgte qualitativ und quantitativ durch zeitgeraffte Analyse der Bänder und Auszählen der Extrasystolen sowie mittels eines Arrhythmiecomputers (ICR-Automatic-Trend-Scanner) mit Differenzierung und Auszählung von einzelnen sowie in Salven auftretenden Extrasystolen.

Hinsichtlich VES fand sich qualitativ unter Amiodarone eine Besserung um mindestens eine Lown-Klasse in 80 % (besseres Holter-Ergebnis) bzw. 45 % (schlechteres Holter-Ergebnis).

Wegen der bekannten Spontanvariabilität von Extrasystolen wurde eine quantitative Wirkung lediglich bei einer Reduktion der Extrasystolie von über 75 % als sicher (gut) beurteilt. Unter Amiodarone war der Effekt bei VES in etwa der Hälfte der Patienten gut; bei keinem Patienten war dies unter dem Kalziumantagonisten bzw. unter Plazebo der Fall.

Hinsichtlich SVES war die Wirkung unter Amiodarone in fünf von sieben Patienten gut; dies gegenüber vorwiegend ungenügendem Ansprechen unter dem Kalziumantagonisten und unter dem Plazebo.

Die Verträglichkeit von Amiodarone war gut. Vor allem sind – auch bei monatelanger Fortsetzung der Thera-

* Dissertationsarbeit unter der Leitung von Prof. *F. Nager*

pie – keine Schilddrüsenfunktionsstörungen aufgetreten. Hingegen fanden sich bei allen Patienten unter Langzeittherapie (über die Studie hinaus) Kornea-Einlagerungen, die subjektiv aber nicht wahrgenommen wurden.

Aufgrund dieser Resultate ist die antiarrhythmische Wirkung von Amiodarone bei Objektivierung durch Langzeit-Elektrokardiographie und bei Anwendung strenger Erfolgskriterien gut. Amiodarone ist in mindestens der Hälfte der Patienten mit komplexen VES und in drei Viertel der Patienten mit SVES wirksam. Die Renaissance dieses gutverträglichen und einfach verabreichbaren Antiarrhythmikums ist berechtigt.

Résumé

L'effet antiarythmique de l'amiodarone (Cordarone), du Ro 11–1781 (un nouveau calcium antagoniste) et du placebo était étudié par électrocardiographie (Holter) en 24 heures chez 11 patients avec des extrasystoles ventriculaires complexes et chez 7 patients avec extrasystoles supraventriculaires.

Avec l'amiodarone une réduction des extrasystoles ventriculaires de plus de 75 % était atteinte chez 6 patients. Avec Ro 11–1781 et avec placebo une réduction surpassant la possibilité d'une variabilité spontanée des extrasystoles n'était jamais atteinte.

Dans les 7 cas avec des extrasystoles supraventriculaires le traitement avec l'amiodarone était suivi d'une réduction des extrasystoles de plus de 75 % chez 5 patients.

A part des microdépôts dans la cornée les effets secondaires de l'amiodarone étaient rares et bénins.

Einleitung

Amidarone (Cordarone), ein 1961 synthetisiertes Benzofuranderivat, wird seit über zehn Jahren in mehreren europäischen Ländern für die Behandlung von Angina pectoris und von kardialen Rhythmusstörungen (1–6) eingesetzt. Seit etwa vier Jahren erlebt Amiodarone als Antiarrhythmikum eine Renaissance sowohl für die Prophylaxe und Therapie von supraventrikulären als auch von ventrikulären Extrasystolen (7–14, 19, 24, 25).

Einige Autoren (7, 12) erachten Amiodarone als eines der wenigen Medikamente, die sich der Idealvorstellung eines peroralen antiarrhythmischen Medikaments am ehesten annähern.

Ziel dieser Studie war die Prüfung der Frage, ob die Neuentdeckung von Amiodarone als Antiarrhythmikum bei supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen berechtigt ist. Als Vergleichssubstanz dienten Plazebo und ein neuer Kalziumantagonist (Ro 11–1781). Die Evaluation erfolgte durch Holter-Langzeit-Elektrokardiographie.

Patientengut

In die Studie aufgenommen wurden elf Patienten mit komplexen ventrikulären Extrasystolen (VES) der Lown-Klasse III bis V b (15, 16), das heisst Fälle mit polytopen (polymorphen), repetitiven (Couplets, Salven) und früh (R über T) einfallenden Extrasystolen.

Bei sieben Patienten lagen zusätzlich gehäufte supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) vor.

Das Alter der elf Patienten betrug 24 bis 75 Jahre (fünf Frauen, sechs Männer). Das Durchschnittsalter war 51 Jahre.

Bei neun Patienten lag eine organische (koronarsklerotische) Herzkrankheit vor. Bei zwei Patienten wies nichts auf eine organische Ursache hin.

Methodik (Abb. 1)

Vor Beginn der Studie wurde eine eventuelle vorherige antiarrhythmische Therapie während mindestens einer Woche abgesetzt. Patienten, bei welchen dies wegen der Schwere der Extrasystolie nicht möglich war, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die Prüfung erfolgte als einfache Blindstudie. Sie erstreckte sich über einen Zeitraum von zwei Monaten, aufgeteilt in drei Therapiephasen (Abb. 1):

- In Phase I erhielten die Patienten während zehn Tagen Ro 11–1781 (während der ersten fünf Tage 3×200 mg, anschliessend während weiterer fünf Tage 3×300 mg täglich).
- In Phase II erhielten die Patienten Plazebo, ebenfalls in drei Dosen täglich. Bei drei Patienten wurde diese Phase wegen der Schwere der Arrhythmie nicht durchgeführt.
- In Phase III erhielten die Patienten während sechs Wochen Amiodarone: während einer initialen Sättigungsperiode von zehn Tagen in einer Dosis von 3×200 mg, in der anschliessenden Erhaltungsphase ($4^1/_2$ bis 5 Wochen) 1×200 mg täglich.

Während der drei Phasen wurden pro Patient ambulant insgesamt acht Langzeitelektrokardiogramme (24 Stunden) registriert. Als Aufnahmegerät diente ein Dyna-Gram-Recorder.

Die acht Holter-EKG wurden nach folgendem Zeitschema registriert: EKG Nr. 1 (H1) als Basis vor Studienbeginn, Nr. 2 und 3 (H2, 3) während der Phase I, Nr. 4 und 5 (H4, 5) während der Phase II, Nr. 6, 7 und 8 (H6, 7, 8) während Phase III (davon zwei Langzeit-EKG gegen Ende der Amiodarone-Sättigung, das letzte Langzeit-EKG am Ende der Studie) (Abb. 1).

Vor und nach Registrierung der Langzeit-Elektrokardiogramme wurden die Patienten klinisch untersucht, und die anamnestischen und die klinischen Daten wurden in ein Patientenprotokoll eingetragen.

Abb. 1 bis 5. Antiarrhythmische Langzeit-EKG-Studie: Amiodarone im Vergleich zu einem Kalziumantagonisten und Plazebo.

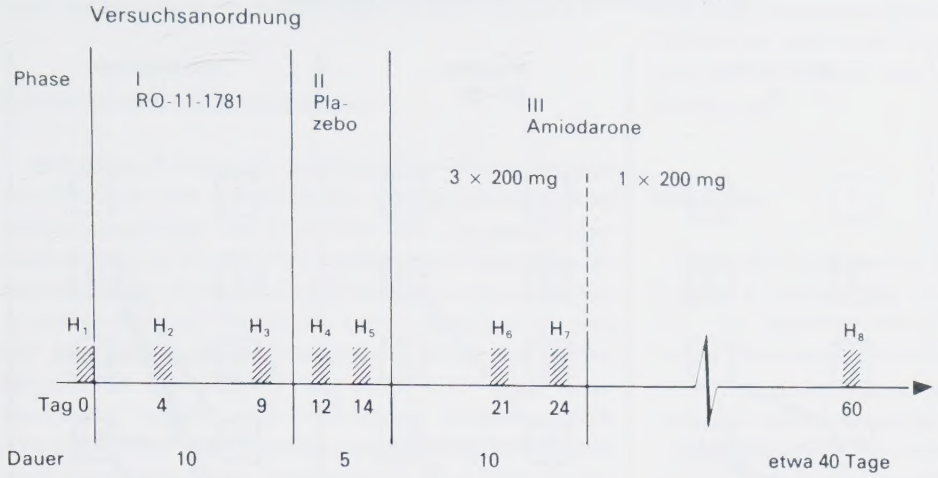

Abb. 1. Methodik.

Zu Beginn der Studie und am Ende jeder Phase wurden folgende Laborparameter bestimmt: Natrium, Kalium, Kreatinin, Quick, weisses Differentialblutbild, T3 und freies T4.

Die Auswertung der Langzeit-Elektrokardiogramme erfolgte durch zeitgeraffte Analyse am Dyna-Gram-Scanner mit angeschlossenem Arrhythmiecomputer (ICR-Automatic-Trend-Scanner). Durch den Computer wurden die Extrasystolen für jede Stunde summiert und hinsichtlich supraventrikulärer, einzelner ventrikulärer sowie in Salven auftretender ventrikulärer Extrasystolen differenziert.

Gleichzeitig wurden die Extrasystolen während je 15 Minuten zu Beginn jeder Stunde ausgezählt und in qualitativer Hinsicht (Lown-Klasse) beurteilt.

Bei unterschiedlichen Ergebnissen zwischen der individuellen Auszählung und der Summierung durch den Arrhythmiecomputer (bei Fehlzählung durch Artefakte) wurde lediglich das durch Auszählung gewonnene Resultat berücksichtigt.

Als statistisches Prüfverfahren für die quantitative Beurteilung wurde der Wilcoxon-Paartest gewählt.

Resultate

Qualitative Ergebnisse

Wegen der Spontanvariabilität (17, 23) von VES wurden die zwei Holter-Elektrokardiogramme der einzelnen Therapiephasen für die *qualitative* Auswertung getrennt beurteilt und dementsprechend die besseren und die schlechteren Ergebnisse jeder Therapiephase einander getrennt gegenübergestellt (Abb. 2 und 3). Abbildung 2 vergleicht die Langzeit-EKGs mit den jeweils

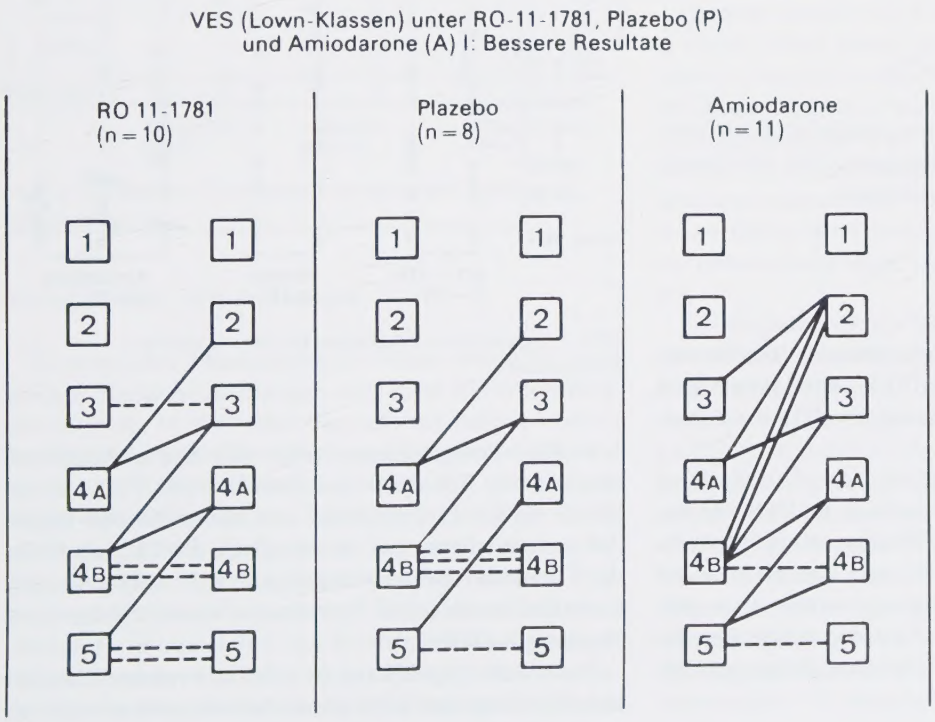

Abb. 2. Qualitative Ergebnisse bei ventrikulärer Extrasystolie (Lown-Klassen): bessere Resultate.

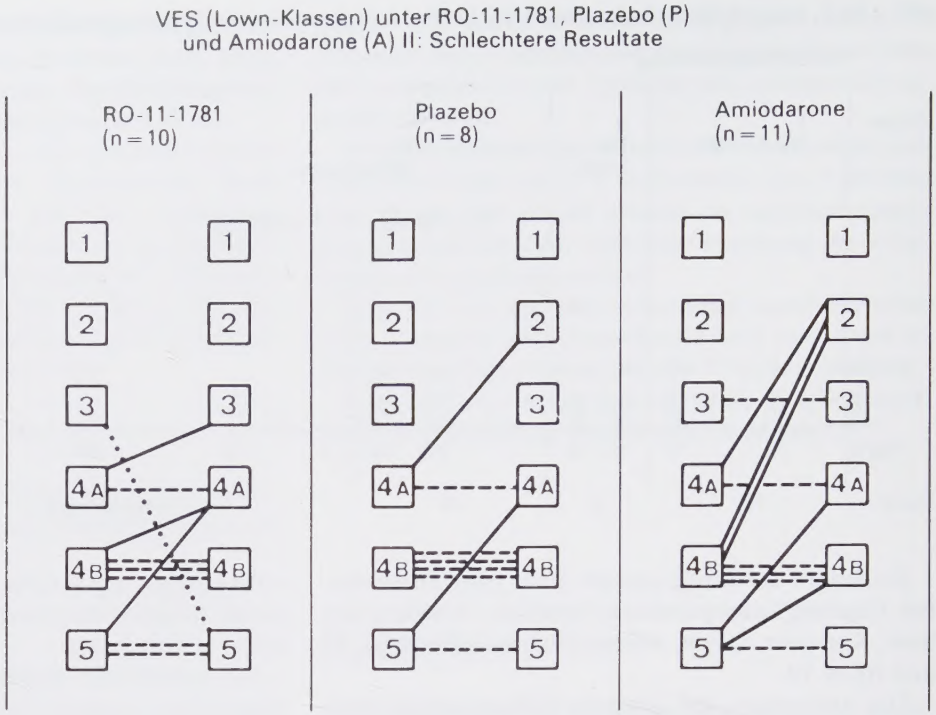

Abb. 3. Qualitative Ergebnisse bei ventrikulärer Extrasystolie (Lown-Klassen): schlechtere Resultate.

besseren Resultaten der drei Prüfungsphasen im Hinblick auf die Lown-Klassifizierung von VES. Eine qualitative Verbesserung erfolgte unter Ro 11–1781 bei fünf (von zehn), unter Plazebo bei vier (von acht) (das heisst bei je 50 %) der Patienten. Unter Amiodarone kam es bei neun von elf Patienten, das heisst bei 80 %, zu einer Besserung der VES hinsichtlich Lown-Klasse.

Abbildung 3 vergleicht die jeweils *schlechteren Langzeit-EKG-Ergebnisse:* unter Ro 11–1781 erfolgte bei drei Patienten (das heisst 30 %), unter Plazebo bei zwei Patienten (25 %), unter Amiodarone bei fünf Patienten (45 %) eine qualitative Verbesserung.

Quantitative Ergebnisse (Abb. 4, 5)

Auch hinsichtlich *quantitativer* Veränderungen wurden die Langzeit-Elektrokardiogramme der verschiedenen Therapiephasen einzeln analysiert.

Ventrikuläre Extrasystolie

Abbildung 4 vergleicht die prozentuale Veränderung (Abnahme bzw. Zunahme) der VES, Abbildung 5 jene der SVES im Vergleich zum Basiswert (H1) vor Therapiebeginn.

Wegen der Spontanvariabilität von Extrasystolen (17, 18) wurde lediglich eine Abnahme der VES und der SVES von mehr als 75 % als Therapieerfolg beurteilt: unter RO 11–1781 und unter Plazebo war dies nie der Fall. Nach Amiodarone-Sättigung wurde eine Abnahme der VES von über 75 % bei der Hälfte der Patienten erzielt (55 % nach Amiodarone-Sättigung, 45 % am Ende der Studie).

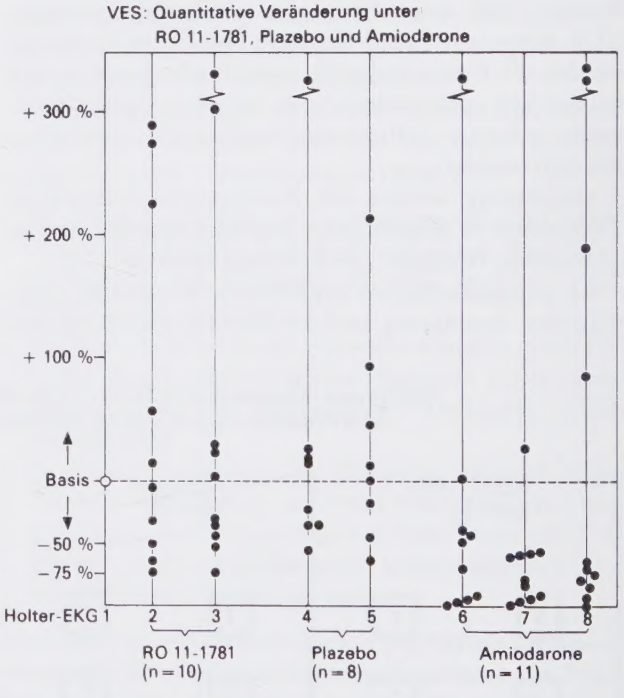

Abb. 4. Quantitative Ergebnisse bei ventrikulären Extrasystolen.

In allen Therapiephasen zeigte sich eine grosse Streuung mit zum Teil deutlicher Zunahme der VES, vor allem in der Ro-11-1781-Phase und in der Plazebo-Phase. Am einheitlichsten war die Abnahme der VES am Ende der Amiodarone-Aufsättigungsphase, während am Ende der Studie unter Amiodarone wieder eine gewisse Streuung auffällt.

Statistische Signifikanz ($p < 0{,}01$) erreichte lediglich die Abnahme der VES unter Amiodarone sowohl im

Vergleich zum Kontrollwert vor Therapiebeginn als auch im Vergleich zu Plazebo und zu Ro 11–1781.

Supraventrikuläre Extrasystolen

Abbildung 5 zeigt die quantitativen Veränderungen der SVES in den verschiedenen Therapiephasen. Eine Frequenzsenkung von über 75 % des Ausgangswertes fand sich unter Ro 11–1781 sowie unter Plazebo in den verschiedenen Langzeit-Elektrokardiogrammen in nur je einem bis zwei Patienten, unter Amiodarone nach der Sättigung und bei Studienende hingegen in fünf von sieben Patienten (71 %). Statistische Signifikanz ($p < 0{,}01$) ergab sich wiederum zwischen dem Therapieeffekt unter Amiodarone im Vergleich sowohl zum Kontrollwert vor Therapiebeginn als auch zur Ro-11-1781-Phase bzw. zur Plazebo-Phase.

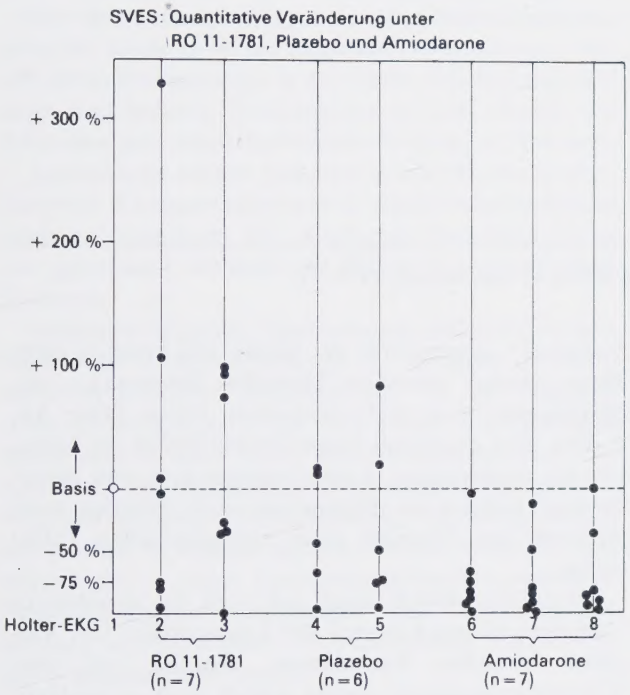

Abb. 5. Quantitative Ergebnisse bei supraventrikulären Extrasystolen.

Verträglichkeit, Nebenwirkungen

In allen drei Therapiephasen traten nur selten und geringe Nebenerscheinungen auf. Zwei Patienten klagten unter Ro 11-1781 über Nausea, ein Patient auch in der Plazebo-Phase. Zwei Patienten verspürten während der Ro-11-1781-Phase leichten Schwindel. Ein Patient klagte während allen drei Therapiephasen über Kopfschmerzen. Unter Amiodarone kam es bei einem Patienten zu einer Fotosensibilisierung der Haut mit Erythem nach Sonnenbestrahlung. Klinische oder laborchemische Hinweise für eine Schilddrüsenfunktionsstörung (Hyperthyreose oder Hypothyreose) unter Amiodarone fanden sich nicht. Ophthalmologisch fanden sich bei allen sieben Patienten, die länger als sechs Monate nach Therapiebeginn (über die Studie hinaus) mit Cordarone behandelt wurden, Einlagerungen in der Kornea. Sie führten aber zu keinerlei subjektiven Veränderungen.

Diskussion

Die antiarrhythmische Wirksamkeit von Amiodarone konnte in zahlreichen klinischen Studien gezeigt werden. Im überwiegenden Teil dieser Untersuchungen wurde Amiodarone zwar nicht systematisch gegenüber einer Vergleichssubstanz geprüft, jedoch waren die meisten Patienten vorgängig mit einem anderen Antiarrhythmikum erfolglos oder mit unbefriedigendem Ergebnis behandelt worden. Aufgrund dieser antiarrhythmischen Vorbehandlung ist – wenn auch mit Einschränkung – ein Wirkungsvergleich gestattet. Deshalb sowie aufgrund der grossen Zahl untersuchter Patienten in einer fast unübersehbaren Anzahl von Arbeiten, vor allem auch von Sammelstatistiken (22), sind Aussagen über die antiarrhythmische Wirkung von Amiodarone möglich. In den Tabellen 1 und 2 (22) findet sich – nach Indikationen aufgeschlüsselt – ein repräsentativer Überblick über die Ergebnisse einiger klinischer Studien aus dem englischen Sprachraum.

Durch diese früheren Studien wird allerdings das schwierige Problem der Spontanvariabilität von Rhythmusstörungen (17, 18, 23), welches die Beurteilung echter antiarrhythmischer Wirksamkeit erschwert, nicht sicher gelöst. Diese Schwierigkeit zu umgehen war Ziel dieser langzeitelektrokardiographischen Studie.

Wegen der Spontanvariabilität müssen positive antiarrhythmische Ergebnisse bei Extrasystolie sehr kritisch beurteilt werden.

Deshalb wurden die Kriterien eines Therapieerfolges in dieser Arbeit streng gewählt: Als Ausdruck eines sicheren Therapieeffektes forderten wir eine prozentuale Abnahme von ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen von über 75 %. Dies wurde durch Amiodarone – im Gegensatz zu Plazebo und einem neuen Kalziumantagonisten – bei ventrikulärer Extrasystolie in der Hälfte der Patienten erfüllt, bei supraventrikulärer Extrasystolie sogar in etwa drei Viertel der Patienten.

Im Vergleich zu den häufig enttäuschenden langzeitelektrokardiographischen Ergebnissen bei einer methodisch strengen Prüfung bekannter Antiarrhythmika (20) erachten wir das Ergebnis unter Amiodarone als vergleichsweise positiv. Aber auch unter Amiodarone beeindruckte die ausgeprägte quantitative Streuung, in welcher sich die Spontanvariabilität von Extrasystolen, vor allem von ventrikulären, deutlich widerspiegelt. Diese Streuung zeigt sich vor allem am Ende der Amiodarone-Therapie, dies im Gegensatz zur Amiodarone-Sättigungsphase (Abb. 4). Unter den zehn Patienten, bei welchen am Ende der Amiodarone-Phase die ventrikuläre Extrasystolie 50 % und mehr gesenkt

Tab. 1. Sammelstatistik peroraler Amiodarone-Therapie – aufgeschlüsselt nach Diagnose, Dosis und Ergebnis (nach 22).

Diagnose	Anzahl Pat.	Tägliche Dosis (mg)							Resultate				
		<100	100	200	300	400	600	>600	3	2	1	0	NB
WPW*	42	1	6	16	3	10	5	1	18	9	11	2	2
LGL*	6	0	1	3	0	2	0	0	3	1	2	0	0
Vorhofflimmern	66	0	6	34	2	15	9	0	20	29	6	9	2
Vorhofflattern	14	0	1	7	0	4	2	0	6	4	4	0	0
Supraventrikuläre Tachykardie	38	0	7	13	2	9	5	2	7	18	7	3	3
Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie	25	0	0	9	1	8	7	0	9	10	2	4	0
Kammertachykardie	18	2	1	7	1	5	2	0	2	7	8	0	1
Bradykardie/Tachykardie-Syndrom	7	1	0	3	1	0	2	0	4	2	1	0	0
Verschiedene Rhythmusstörungen	19	0	5	6	1	4	3	0	7	4	6	1	1
Total	235	4	27	98	11	57	35	3	76	84	47	19	9

WPW* = Wolff-Parkinson-White-Syndrom
LGL* = Lown-Ganong-Levine-Syndrom
3 = ausgezeichnet
2 = sehr wirksam
1 = wirksam
0 = unwirksam oder verschlechtert
NB = nicht bestimmt

Simpson W. F.: A review of the therapeutic results and unwanted effects of amiodarone, 1979 (22)

Tab. 2. Amiodarone-Nebenerscheinungen – Sammelstatistik mit 235 Patienten (nach 22).

Art der Nebenerscheinungen	Häufigkeit (%)			Absetzen der Therapie notwendig (n)
	keine	leicht	erheblich	
Kornea-Einlagerungen	59	31	10	0
Hautreaktionen*	92	5	3	3
Schilddrüsenfunktionsstörung	97	3	1	2
Zentralnervöse Störungen**	88	10,7	1,3	4
Gastrointestinale Beschwerden	97	3	0	2

* v. a. Fotosensibilisierung
** Schlaflosigkeit, Irritabilität, Alpträume, Kopfschmerzen, Müdigkeit, depressive Stimmung

Simpson W. F.: A review of the therapeutic results and unwanted effects of amiodarone, 1979 (22)

wurde, finden sich drei Patienten, bei welchen es etwa fünf Wochen später (am Ende der Studie) zu einer ausgeprägten Zunahme der ventrikulären Extrasystolie gekommen ist. Wir können nicht ausschliessen, dass diese Patienten – gegen Ende der Studie, das heisst in einer Phase weniger intensiver klinischer Betreuung – das Medikament nicht mehr genommen haben. Diese Annahme wird allerdings eingeschränkt durch die Tatsache der ausgeprägten Kumulationstendenz von Amiodarone, welches im allgemeinen auch Wochen nach Absetzen der Therapie einen therapeutischen Effekt zeitigt.

Spontanvariabilität zeigt sich auch im qualitativen Verhalten (Lown-Klassen) der Extrasystolie. Der Vergleich zwischen Amiodarone, Plazebo und dem Kalziumantagonisten spricht jedoch auch in qualitativer Hinsicht – bei aller Vorsicht – für eine antiarrhythmische Wirkung des Amiodarone; denn unter dem Kalziumantagonisten und dem Plazebo war eine qualitative Besserung der ventrikulären Extrasystolie wesentlich seltener als unter Amiodarone.

Die präliminären Ergebnisse dieser ersten langzeitelektrokardiographischen Studie von Amiodarone sollten nachgeprüft werden, da diese Studie lediglich die Überlegenheit von Amiodarone gegenüber Plazebo und einem nicht wirksamen Kalziumantagonisten aufzeigt. Eine entsprechende Studie ist in Vorbereitung (21). Sie prüft die langzeitelektrokardiographisch objektivierte Wirkung von Amiodarone gegenüber Patienten, bei welchen Propranolol retard und Disopyramid retard nicht zu einem befriedigenden Resultat geführt haben.

Nebenerscheinungen unter Amiodarone in dieser – allerdings zeitlich beschränkten – Studie waren sehr sel-

ten (ein Patient mit Fotosensibilisierung der Haut). Vor allem kam es nie zu einem Auftreten von Hyperthyreosen oder Hypothyreosen. Bei allen Patienten, bei welchen dank des guten Ansprechens die Therapie mit Amiodarone über Monate fortgesetzt wurde, traten die bekannten Kornea-Einlagerungen auf, die aber von keinem Patienten wahrgenommen wurden und die in keinem Fall zu einer Dosisreduktion oder gar zu einem Therapieunterbruch Anlass gaben.

Die Häufigkeit von Amiodarone-Nebenerscheinungen aufgrund der Literatur sind in Tabelle 3 dargestellt.

Zusammenfassend ist die Renaissance von Amiodarone als Antiarrhythmikum sehr wahrscheinlich berechtigt. Es hat sich sowohl aufgrund der früheren antiarrhythmischen Studien (1–15, 19, 22) als auch in dieser ersten langzeitelektrokardiographischen Prüfung als wirksames Antiarrhythmikum bei komplexen ventrikulären Extrasystolen (Lown-Grad III bis V) sowie auch bei supraventrikulären Extrasystolen erwiesen.

Bei Anwendung strenger langzeitelektrokardiographischer Kriterien ist bei Patienten mit komplexen ventrikulären Extrasystolen in der Hälfte, bei Patienten mit supraventrikulären Extrasystolen in drei Viertel der Fälle eine gute antiarrhythmische Wirkung zu erwarten.

Amiodarone scheint geeignet sowohl für die Prophylaxe von Kammertachykardien, damit möglicherweise auch zur Verhütung des plötzlichen Herztodes; es ist vor allem auch wirksam zur Prophylaxe von Vorhofflimmern.

Aufgrund folgender Eigenschaften nähert sich Amiodarone der «Idealvorstellung» (7, 12) eines peroralen antiarrhythmischen Medikaments: Es ist praktisch nicht kardiodepressiv, hat eine grosse therapeutische Breite und ist dank seiner Kumulierungstendenz sehr einfach in der Medikation. Die ungemein häufige typische und spezifische Nebenwirkung: Die Ablagerung in die Kornea ist klinisch praktisch immer belanglos und wird kaum je einen Therapieunterbruch veranlassen. Schilddrüsenfunktionsstörungen sind wahrscheinlich seltener, als dies früher – bei Anwendung höherer Dosen – angenommen wurde.

Bibliographie

1. *Vastesaeger M.* et al.: L'effet antiarythmique de l'amiodarone. Bruxelles-Médical 51, 99, 1971.
2. *Fauchier J. P.* et al.: Etude clinique des effets antiarythmiques ventriculaires de l'amiodarone (orale et injectable). Annales de cardiologie et d'angéiologie 5, 427, 1973.
3. *Van Schepdael J., Solvay H.:* L'amiodarone dans le traitement des troubles du rythme cardiaque. Bilan d'un essai clinique de six années. Praxis 64, 30, 1975.
4. *Ferrero C.* et al.: Un traitement médicamenteux du flutter auriculaire. Schweiz. Med. Wschr. 102, 405, 1972.
5. *Djiane P., Burlot J.:* Etude de l'effet préventif de l'amiodarone dans les troubles du rythme ventriculaire. Sem. Hôp. Paris Thérapeutique 51, 417, 1975.
6. *Coumel Ph., Fidelle J., Cloup M., Toumieux M. C., Attuel P.:* Les tachycardies réciproques à évolution prolongée chez l'enfant. Arch. Mal. Cœur 67, 23, 1974.
7. *Dreifus L. S., Satoshi O.* Quality of the ideal antiarrhythmic drug. Am. J. of Cardiology 39, 486, 1977.
8. *Rosenbaum M. B.* et al: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. Am. J. of Cardiology 38, 934, 1976.
9. *Gertsch M.:* Zur Therapie ausgewählter Herzrhythmusstörungen in der internistischen Praxis. Schweiz. Med. Wschr. 108, 564, 1978.
10. *Kaufmann G.:* Medikamentöse Therapie tachykarder Rhythmusstörungen. Schweiz. Med. Wschr. 106, 607, 1976.
11. *Nager F.:* Die Therapie tachykarder Rhythmusstörungen. Schweiz. Med. Rundschau (PRAXIS) 69, 1518, 1980.
12. *Nager F.:* Existiert das ideale orale Antiarrhythmikum? Schweiz. Med. Rundschau (PRAXIS) 69, 897, 1980.
13. *Wheeler P. J., Ingram D. V., Puritz R., Chamberlain D. A.:* Amiodarone in the treatment of refractory supraventricular and ventricular arrhythmias. Postgraduate Medical J. 55, 1, 1979.
14. *Chamberlain D. A., Clark A. N. G.:* Atrial fibrillation complicating Wolff-Parkinson-White syndrome treated with amiodarone. Brit. Med. J., December 10th, 1519, 1977.
15. *Lown B., Wolf M.:* Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation 44, 130, 1971.
16. *Lown B., Calvert A. F., Armington R., Ryan M.:* Monitoring for serious arrhythmias and high risk of sudden death. Circulation 52, III, 189, 1975.
17. *Morganroth J., Michelson E. L., Horowitz L. N., Josephson M. E., Pearlman A. S., Dunkman W. B.:* Limitations of routine long-term ambulatory electrocardiographic monitoring to assess ventricular etopic frequency. Circulation 58, 408, 1978.
18. *Bertel O., Braun S., Schmid P., Burkart F.:* Hohe Spontanvariabilität ventrikulärer Rhythmusstörungen limitiert Aussagekraft von Langzeit-EKG-Untersuchungen. Schweiz. Med. Wschr. 109, 1670, 1979.
19. *Leak D., Eydt J. N.:* Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone. Arch. Int. Med. 139, 425, 1979.
20. *Bethge K. P., Klein H., Kraus H., Godt U., Lichtlen P. R.:* Effektivitätsvergleich oraler Antiarrhythmika. Z. Kardiol. 67, 223, 1978.
21. *Fechter P., Nager F.:* Die antiarrhythmische Wirkung von Propranolol retard, Disopyramid retard und Amiodarone. Eine vergleichende langzeitelektrokardiographische Studie (in Vorbereitung).
22. *Simpson T. W.:* A review of the therapeutic results and unwanted effects of amiodarone, in: Simpson W. F., Caldwell A. D. S. (editors): amiodarone in cardiac arrhythmias. Royal Society of Medicine. International Congress and Symposium Series. Academic Press London, Grune and Stratton 16, 1979.
23. *Michelson E. L., Morganroth J.:* Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording. Circulation 61, 690, 1980.
24. *Rosenbaum M. B.:* Antiarrhythmic drug with cumulative effects. VIIIth European Congress of Cardiology, Symposion on «Antiarrhythmic and antianginal drugs with cumulative effects», 26. 6. 1980.
25. *Rakita L., Sobol S.:* Dose-response relationship of amiodarone and malignant ventricular arrhythmias. VIIIth European Congress of Cardiology, Symposion on «Antiarrhythmic and antianginal drugs with cumulative effects», 26. 6. 1980.

Korrespondenzadresse: Prof. F. Nager, Medizinische Klinik, Kantonsspital, 6004 Luzern.

Curriculum vitae

Geboren am 11. Mai 1952 in Bern. Seit August 1953 wohnhaft in Luzern.
Daselbst Besuch von
- Primarschule (6 Jahre)
- Städt. Töchtergymnasium (8 Jahre)

Matura Typ B Juni 1973 in Luzern. Medizinstudium in Zürich (6 Jahre). Staatsxamen Dezember 1979 in Zürich

Bisherige Tätigkeit
- Praxisvertretungen bei mehreren Hausärzten
- Chirurgie in Schiers (Dr. P. Boesch) 1. Okt. bis 31. Dez. 1980

Seit 1. Mai 1981 am Pathologischen Institut des Kantonsspitals Luzern bei Prof. J. Laissue tätig.

Luzern, im Mai 1981